

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

EINFLUSS VON FETT IM PERFUSIONSMEDIUM
AUF DIE CHLORPROMAZINAUFNAHME IN DAS
ISOLIERTE RATTENHIRN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

MICHAEL BIELICKI
—
aus Warschau

1975
—

Mainz 1974

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

EINFLUSS VON FETT IM PERFUSIONSMEDIUM
AUF DIE CHLORPROMAZINAUFNAHME IN DAS
ISOLIERTE RATTENHIRN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

MICHAEL BIELICKI
aus Warschau

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. P. Klein

Referent: Prof. Dr. Dr. J. Kriegelstein

Korreferent: Prof. Dr. H. Scholz

Tag der mündlichen Prüfung: 14.5.1975

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Methodik	3
2.1. Material	3
2.2. Untersuchungen am isoliert perfundierten Rattenhirn	3
2.2.1. Perfusionsmethode (Präparation der Tiere, Apparatur)	3
2.2.2. Perfusionsmedium	4
2.2.3. Chemische Bestimmungen	6
2.2.4. Statistische Auswertung	7
2.3. Untersuchungen in vivo	7
3. Ergebnisse	8
3.1. Einfluß von Olivenöl auf die Chlorpromazinkonzentration im Perfusionsmedium	8
3.2. EEG des isoliert perfundierten Rattenhirns	8
3.3. Einfluß von Olivenöl auf die Temperaturerniedrigung bei Ratten durch Chlorpromazin	14
4. Diskussion	21
5. Zusammenfassung	24
6. Literatur	25
7. Lebenslauf	28



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Die Untersuchung von Wechselwirkungen verschiedener Pharmaka ist seit einiger Zeit einer der Mittelpunkte pharmakologischer Forschung (Brodie, 1965; Franz et al., 1969; Krieglstein und Kuschinsky, 1969). Dasselbe Interesse verdient der Einfluß von körpereigenen und mit der Nahrung zugeführten Stoffen auf die Pharmakonverteilung im Blut und Organismus.

Nach der Resorption in die Blutbahn müssen die meisten Pharmaka in das Gewebe diffundieren, um an ihren Wirkungsort zu gelangen. Auf diesem Wege passieren sie Lipoidmembranen und treten mit hauptsächlich makromolekularen Strukturen in Wechselwirkung. Beide Vorgänge werden durch die Arzneimittel-lipophilie sehr wesentlich mitbeeinflusst. Biologische Membranen lassen als Lipoidstrukturen bevorzugt lipophile Pharmaka hindurchtreten (Brodie, 1964; Krieglstein, 1973; Hansch et al., 1962).

Auch die Bindung der Pharmaka an Makromoleküle im Blut und Gewebe steigt mit ihrer Lipophilie an. Die Diffusion durch Membranen, die Affinität zu makromolekularen Strukturen und die Löslichkeit in Gewebslipiden sind Parameter, die das Gleichgewicht der Arzneimittelverteilung beeinflussen und dadurch für Wirkungseintritt, Wirkungsdauer, Wirksamkeit, Verteilung im Organismus, Stoffwechsel und Ausscheidung des Pharmakons verantwortlich sind.

Arzneimittel im Blut werden vor allem an Albumin und Erythrocyten gebunden. Diese Bindungen sind für die Arzneimittelwirksamkeit von größter Bedeutung. Denn nur das ungebundene Pharmakon besitzt pharmakologische Aktivität, Komplexe mit Blutbestandteilen sind unwirksam (Brodie et al., 1957; Scheler, 1969).

Die Verteilung eines Pharmakons zwischen den bindenden Kompartimenten und der wäßrigen Phase kann durch andere Stoffe beeinflusst werden.

In dieser Arbeit wurde geprüft, wie weit ein Anstieg der Fettkonzentration im Blut die Verteilung eines Pharmakons im Organismus ändert. Für die Untersuchungen wurde das extrem lipophile Phenothiazinderivat Chlorpromazin gewählt.

Frühere Versuche zeigten, daß in einem künstlichen Blut aus Rinderserumalbumin, Rindererythrocyten und Pufferlösung der freie Chlorpromazinanteil sehr gering war (Jähnchen et al., 1971; Jähnchen und Krieglstein, 1971; Hahn et al., 1973). Aus den Arbeiten von Hahn et al. geht hervor, daß nur etwa 3 % des Chlorpromazin in freier, ungebundener Form vorliegen; über 69 % sind an die Erythrocyten und etwa 28 % an Albumin gebunden. Dabei konnte man nachweisen, daß die Verteilung des Chlorpromazin im Blut durch verschiedene Medikamente und durch freie Fettsäuren verändert wird. Stearin- und Ölsäure verursachten einen Anstieg des albumingebundenen und freien Chlorpromazinanteils, der erythrocytengebundene Anteil sank entsprechend. Diese Befunde schienen insofern interessant zu sein, als freie Fettsäuren auch physiologisch im Blut vorkommen.

Es wäre aber auch möglich, daß Fette, besonders wenn sie in höheren Konzentrationen im Blut vorliegen, z.B. bei einer postalimentären Lipämie, einen neuen zusätzlichen Speicher für das stark lipophile Chlorpromazin darstellen. Das würde gleichzeitig bedeuten, daß der freie Chlorpromazinanteil reduziert wird.

Zur Klärung dieser Frage wurde zunächst das isoliert perfundierte Rattenhirn herangezogen. Das isolierte Rattenhirn läßt sich mit einem Medium perfundieren, dessen Bindungsvermögen genau bestimmt werden kann. Zusätzlich ist keine wesentliche Metabolisierung des Pharmakons sowie des Fettes durch das Rattenhirn zu erwarten, so daß die Aufnahme des Pharmakons ins Gehirn unter gut definierten Bedingungen gemessen werden kann.

Die Ganztierversuche befaßten sich mit der chlorpromazininduzierten Temperaturerniedrigung bei Ratten. Es sollte versucht werden, diesen Chlorpromazineffekt durch eine Lipämie zu beeinflussen.

2. Methodik

2.1. Material

Die Untersuchungen wurden an männlichen, 200 - 300 g schweren Sprague-Dawley Ratten durchgeführt. Bis zum Beginn des Experiments hatten die Ratten freien Zutritt zu Standardfutter (Altromin^R) und Leitungswasser. Bei den Versuchen wurden folgende Substanzen verwendet: Chlorpromazin (Megaphen^R, Bayer, Leverkusen); Olivenöl (DAB 7); Ölsäure (rein; Merck, Darmstadt); Rinderserumalbumin (trocken, reinst; Behringwerke, Marburg); Urethan (p.A., Merck, Darmstadt).

2.2. Untersuchungen am isoliert perfundierten Rattenhirn

2.2.1. Perfusionsmethode

Ratten wurden in Urethan-Narkose (1.2 g/kg; i.p.) nach der von Andjus et al. (1967) beschriebenen Methode präpariert. Der Rattenschädel wurde auf einem besonders für diesen Zweck konstruierten Präparationstisch fixiert. Besondere Stabilität wurde durch eine Oberkieferhalterung und das Einführen von einem Stift in den jeweiligen knöchernen Gehörgang erreicht. Nach Freilegung des Schädeldaches wurden frontal und parietal je zwei Elektroden befestigt. Vertiefungen, die mit einem Bohrer in den Knochen gebohrt wurden, verhinderten das Abrutschen der Elektroden spitzen. Die abgeleiteten Potentiale wurden mit einer EEG-Registriereinheit HE 17 (EEG-Preamplifier der Fa. Hellige mit vier EEG-Einschubverstärkern und vier 30 mm Schreibwerken) aufgezeichnet und gleichzeitig über ein Oscilloskop beobachtet (Großbildoscilloskop OS 47, Hellige).

Nach einem medianen Halsschnitt wurde an den Ratten eine Tracheotomie mit nachfolgender Intubation durchgeführt. Die arteria carotis communis und die Carotis-Gabel wurden freipräpariert und die arteria carotis externa unterbunden. Nach Injektion von 25 mg/kg Heparin in die vena jugularis externa wurde die arteria pterygopalatina ligiert; sie entspringt bei der Ratte aus der arteria carotis

interna, bevor diese in den knöchernen Schädel eintritt. Um die Perfusionskatheter einzuführen, wurde die arteria carotis communis herzwärts unterbunden und kopfwärts abgeklemmt. Nach Einschneiden der Arterienwand wurden die mit Perfusionsmedium gefüllten Katheter möglichst weit in die arteria carotis interna vorgeschoben.

Nach dem Beginn der Perfusion wurde die Halsmuskulatur sowie die vena jugularis durchgetrennt. In Höhe des 3. - 4. Halswirbels wurde eine kräftige Ligatur gelegt. Unterhalb der Ligatur wurde die Ratte dekapitiert. Das Perfusionsmedium konnte durch alle bei der Präparation angeschnittenen Venen frei abfließen.

Die Perfusionen wurden offen durchgeführt, das heißt, das aus allen bei der Präparation angeschnittenen Venen abtropfende Blut wurde über einen Trichter zu 5 ml Fraktionen in dunklen Reagenzgläsern gesammelt. Bei jedem Versuch wurden je 18 Proben gewonnen. Die Perfusionsgeschwindigkeit betrug 1.5 - 3 ml/min, der angelegte arterielle Druck, der über einen Druckwandler (Type CEC-4-327-L 223, Bell & Howell Ltd., England) registriert wurde, lag zwischen 100 und 130 mm Hg. Die Temperatur des Perfusionsmediums wurde im Vorratsgefäß auf 37°C eingestellt. Die Proben wurden nur dann aufgearbeitet, wenn während der gesamten Perfusionszeit etwa gleichbleibende elektrische Aktivität des Gehirns nachweisbar war.

2.2.2. Perfusionsmedium

Für einen Perfusionsversuch wurden 150 ml Perfusionsmedium angesetzt. In 100 ml Medium waren enthalten: 40 ml gepackte und gewaschene Erythrocyten, 4 g Rinderserumalbumin und 60 ml Krebs-Henseleit Lösung (Krebs und Henseleit, 1932), die 11 mM = 200 mg % Glukose enthielten.

Die Erythrocyten wurden aus Rinderblut, das nicht älter als 60 Stunden war, gewonnen. Das Blut wurde noch im Schlachthof mit isotonomischer Natriumcitrat-Lösung, die 55 mM = 10 g/l Glucose enthielt, verdünnt und bei 5°C

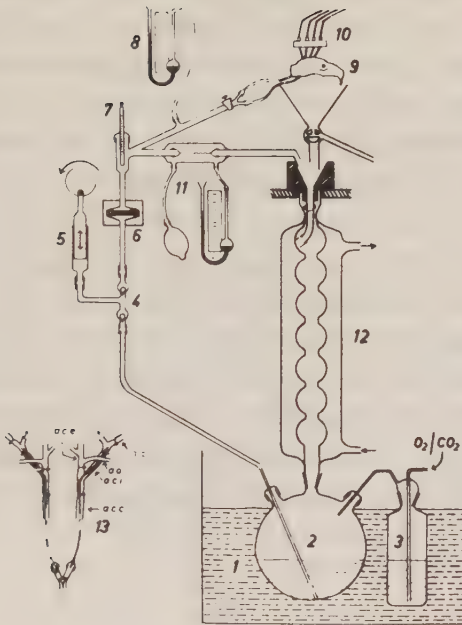


Abb. 1: Perfusionsapparatur (Fleck et al., 1972)

- 1 Wasserbad
- 2 Vorratsgefäß für das Perfusionsmedium
- 3 Waschflasche für Carbogen mit physiologischer Kochsalzlösung
- 4 u. 5 Pumpe und Ventil
- 6 Filter
- 7 Thermometer
- 8 Manometer zur Kontrolle des Perfusionsdruckes
- 9 Rattenschädel
- 10 Elektroden, die auf dem Schädeldach sitzen
- 11 Starlingwiderstand mit Manometer
- 12 Oxygenator
- 13 Schematische Darstellung der Gefäße mit eingebundenen Kathetern: a.c.c. = arteria carotis communis, a.c.i. = arteria carotis interna, a.c.e. = arteria carotis externa, a.o. = arteria occipitalis, a.p. = arteria pterygopalatina

gelagert. Zur Gewinnung der Erythrocyten wurde das Rinder-Citratblut durch Zentrifugieren vom Plasma getrennt, zweimal mit 1 % Kochsalzlösung und anschließend einmal mit Krebs-Henseleit Lösung gewaschen. Die sedimentierten Erythrocyten wurden zur Bereitung des Perfusionsmediums verwendet. Der Hämatokrit der Perfusionsmedien wurde in heparinisierten Kapillarröhrchen nach Zentrifugieren bestimmt (Mikrohämatokritzentrifuge, Heraeus-Christ, Osterode) und betrug 29 - 31 %. Das pH des Perfusionsmediums lag um 7.4. Kontrollversuche wurden mit Zusatz von 10^{-4} M Chlorpromazin durchgeführt. Um den Effekt von Fetten auf die Verteilung von Chlorpromazin zu prüfen, wurden dem Perfusionsmedium zuerst 100 mg % Ölsäure hinzugegeben. Da sie aber mit den Calcium- und Magnesiumionen der Krebs-Henseleit Lösung Salze bildete, die ausfielen, wurde in weiteren Versuchen Olivenöl verwendet und zwar auch in der Konzentration 100 mg %. Zwecks einer besseren Verteilung des Öles wurde die zunächst angesetzte Öl-Albumin-Gemisch mit einem Ultraschallhomogenisator 5 - 10 min behandelt. Das Medium zirkulierte vor der Perfusion etwa 40 min bei 37°C in der Apparatur, dabei wurde es mit Carbogen (95 % O₂ und 5 % CO₂) begast.

2.2.3. Chemische Bestimmungen

In den einzelnen Proben des Perfusionsmediums wurde Chlorpromazin photometrisch bestimmt (Krieglstein und Kuschinsky, 1968). Je 2 ml Proben wurden mit 5 ml 0.2 N NaOH versetzt und mit 10 ml n-Heptan, das zusätzlich 1.5 Vol. % Isoamylalkohol enthielt, 30 min maschinell im Dunklen geschüttelt. Danach wurden die Proben bei 0°C 10 min zur Trennung der Phasen zentrifugiert. Von der organischen Phase wurden 5 ml abpipettiert und mit 2 ml "Eisen-Reagenz" (50 % Schwefelsäure mit 10 mg % Eisen-III-Chlorid) versetzt. Zur Extraktion wurde die Probe 5 min maschinell geschüttelt. Nach Absaugen des organischen Überstandes wurde der in dem Eisenreagenz entstandene rote Farbstoff photometrisch bei 492 nm gemessen. Als Leerwert wurde anstelle des Mediums eine Standardpufferlösung mit aufgearbeitet.

Bei jedem Versuch wurde die Chlorpromazinkonzentration im Medium vor der Perfusion bestimmt. Auf diesen Wert wurden die in den Einzelproben gemessenen Chlorpromazinkonzentrationen bezogen.

2.2.4. Statistische Auswertung

Die Werte sind als Mittelwerte aus n Versuchen angegeben. Streuungsangaben stellen den mittleren Fehler des Mittelwertes dar ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

2.3. Untersuchungen in vivo

Die zweite Versuchsreihe wurde an lebenden männlichen, 200 - 300 g schweren Sprague-Dawley Ratten durchgeführt. Die Temperatur wurde rektal mit einer Thermosonde gemessen. Die Sonde wurde 5 cm weit in das Rektum eingeführt und die Temperatur nach 1 min abgelesen. Nach 30 min bekamen die Ratten der Kontrollgruppe 10 mg/kg Chlorpromazin i. p. . Den Ratten der Versuchsgruppe wurde mittels einer Schlundsonde je 5 ml Olivenöl in den Magen eingespritzt. Eine Stunde nach der Olivenölgabe bekamen auch diese Ratten je 10 mg/kg Chlorpromazin i. p. .

Die Temperaturmessungen wurden bei der Kontroll- und Versuchsreihe jeweils nebeneinander an einem Tag bei Zimmertemperatur von 22°C bis 24°C über sechs Stunden halbstündlich durchgeführt.

Derselbe Versuch wurde auch an Kaninchen unternommen. Es zeigte sich jedoch, daß diese Tiere auch bei viel höheren Chlorpromazindosen nur mit einem geringen Temperaturabfall reagierten.

3. Ergebnisse

3.1. Einfluß von Olivenöl auf die Chlorpromazinkonzentration im Perfusionsmedium

Es wurde der Einfluß des Olivenöls im Perfusionsmedium auf die Chlorpromazinaufnahme in das isoliert perfundierte Rattenhirn untersucht.

Die Chlorpromazinkonzentrationen in den einzelnen Perfusatfraktionen waren unter Zusatz von Olivenöl (Tab. 1) im Vergleich zu den Kontrollversuchen (Tab. 2) erheblich höher. Die Mittelwerte der beiden Versuchsreihen sind in Tabelle 3 dargestellt. Derselbe Effekt war, wenngleich nicht so ausgeprägt, auch bei Versuchen mit Ölsäure, die wegen methodischen Schwierigkeiten (Niederschlagbildung mit Ca- und Mg-Ionen) aufgegeben wurden, zu beobachten (Tab. 4). Beim Vergleich der Perfusionskurven fallen die großen Chlorpromazinkonzentrationsunterschiede im Anfangsbereich auf, während die Pharmakonzentrationen der beiden Reihen am Ende der Perfusion ein gemeinsames Niveau anzustreben scheinen (Abb. 2).

3.2. EEG des isoliert perfundierten Rattenhirns

Die Kontrollversuche, die ohne Pharmakonzusatz im Perfusionsmedium durchgeführt wurden, zeigten ein EEG mit einer mittelhohen, frequenzlabilen Grundaktivität, die von sporadischen, langsamen Wellen überlagert wurde. Dieses EEG-Bild wurde durch Chlorpromazinzusatz zum Medium stark verändert. Als neues Element traten isolierte oder gruppierte Spitzenentladungen auf, deren Häufigkeit von der Perfusionszeit abhing (Abb. 3). Nach einiger Zeit verschwand fast die Grundaktivität, es traten mehr oder weniger periodische Gruppen von steilen Wellen mit einer sehr hohen Amplitude auf. Ähnliche EEG-Veränderungen konnten auch unter Promazin, Monodesmethyldipromazin und Imipramin beobachtet werden (Kriegelstein, Stock, Rieger, 1973). Die Autoren zeigten bei ihren Versuchen, daß das oben beschriebene Bild erst unter Kon-

Nr. der Fraktion	Versuch Nr.								$\bar{x} \pm s_x$
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1	41.0	39.3	48.0	59.9	45.1	44.0	44.3	43.8	45.7 $\pm$ 2.2
2	45.8	45.5	57.4	60.2	51.2	52.0	53.2	49.1	51.8 $\pm$ 1.8
3	51.6	50.5	58.5	66.5	56.3	58.8	59.4	50.2	56.5 $\pm$ 2.0
4	54.5	55.2	63.0	69.1	60.1	59.9	62.0	57.6	60.2 $\pm$ 1.7
5	58.1	59.3	67.5	70.7	60.1	62.5	67.2	59.1	63.1 $\pm$ 1.7
6	60.0	64.4	68.8	73.2	64.4	64.5	69.0	60.5	65.6 $\pm$ 1.6
7	62.0	67.3	71.4	75.8	67.1	67.5	71.6	63.2	68.2 $\pm$ 1.6
8	62.3	68.0	72.5	76.1	67.8	69.7	74.5	67.2	69.8 $\pm$ 1.6
9	64.5	71.0	73.2	78.6	68.9	70.4	76.4	64.6	71.0 $\pm$ 1.8
10	64.5	71.6	73.2	75.8	71.7	74.6	78.2	59.4	71.1 $\pm$ 2.2
11	66.1	73.5	74.6	80.6	68.5	74.6	80.0	67.9	73.2 $\pm$ 1.9
12	66.5	72.4	71.4	81.8	73.8	78.0	80.0	70.1	74.3 $\pm$ 1.9
13	65.8	74.2	71.7	82.5	71.0	75.4	80.0	70.5	73.9 $\pm$ 1.9
14	67.1	71.6	73.2	84.1	72.4	78.9	80.0	70.8	74.8 $\pm$ 2.0
15	66.5	71.0	74.4	84.1	70.6	78.0	79.0	73.8	74.7 $\pm$ 2.0
16	67.1	69.9	74.6	82.2	72.0	83.0	77.5	73.8	75.0 $\pm$ 2.0
17	67.5	71.3	80.0	81.2	68.9	77.7	79.0	74.2	75.0 $\pm$ 1.9
18	67.5	71.6	79.9	81.4	70.6	78.1	79.5	74.5	75.4 $\pm$ 1.9

Tabelle 1:

Der Einfluß von Olivenöl (100 mg/100 ml Medium) auf die Chlorpromazinkonzentration im Perfusat des isolierten Rattenhirns. Das Perfusionsmedium wurde nach einmaliger Passage durch das isolierte Rattenhirn fraktioniert gesammelt (1 Fraktion = 5 ml). Die in den einzelnen Fraktionen gemessenen Chlorpromazinkonzentrationen sind in μM angegeben. Chlorpromazinausgangskonzentration war 100 μM .

Nr. der Fraktion	Versuch Nr.								$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1	23.4	21.3	29.9	24.6	19.4	32.0	34.8	29.9	26.9 ± 1.9
2	26.3	27.7	35.0	26.0	26.2	37.5	39.1	35.6	31.8 ± 2.0
3	35.7	35.2	43.6	28.8	30.8	39.3	45.3	39.9	37.3 ± 2.1
4	40.5	40.8	45.6	30.9	38.0	42.3	47.7	45.7	41.4 ± 1.9
5	43.4	40.8	47.5	35.8	42.6	44.1	50.7	48.2	44.1 ± 1.7
6	45.2	45.3	51.8	41.0	45.5	50.8	50.0	55.0	48.1 ± 1.6
7	48.6	49.5	56.8	41.4	49.8	52.2	52.7	54.0	50.6 ± 1.6
8	53.0	50.2	57.6	46.3	50.5	55.5	55.3	58.3	53.3 ± 1.5
9	51.1	50.6	57.2	44.6	51.7	55.5	58.6	59.0	53.8 ± 1.8
10	53.3	57.7	61.9	54.1	55.9	58.1	58.6	57.9	57.2 ± 1.0
11	56.6	59.9	64.6	48.8	58.1	59.2	60.6	59.4	58.4 ± 1.6
12	59.8	56.6	64.6	52.3	59.1	60.7	62.3	62.2	59.7 ± 1.4
13	59.2	62.6	72.8	52.6	63.1	59.6	64.2	64.1	62.3 ± 2.0
14	63.5	64.0	66.9	56.1	66.0	61.8	63.0	65.8	64.6 ± 1.4
15	66.8	67.0	68.5	56.5	66.0	61.4	64.9	65.8	64.6 ± 1.4
16	65.0	58.8	69.7	57.9	67.0	60.7	68.2	68.0	64.4 ± 1.6
17	64.2	66.7	68.9	59.7	67.0	62.1	66.6	68.0	65.4 ± 1.1
18	67.2	67.4	68.9	61.4	68.5	63.2	66.2	68.0	66.4 ± 0.9

Tabelle 2:

Chlorpromazinkonzentration im Perfusat des isoliert perfundierten Rattenhirns. Das Perfusionsmedium wurde nach einmaligem Passieren durch das isolierte Rattenhirn fraktioniert gesammelt (1 Fraktion = 5 ml). Die in den einzelnen Fraktionen gemessenen Chlorpromazinkonzentrationen sind in μM angegeben. Chlorpromazinausgangskonzentration war 100 μM .

Nr. der Fraktion	Kontrolle Chlorpromazin in μM	Olivenöl Chlorpromazin in μM
1	26.9 ± 1.9	45.7 ± 2.2
2	31.8 ± 2.0	51.8 ± 1.8
3	37.3 ± 2.1	56.5 ± 2.0
4	41.4 ± 1.9	60.2 ± 1.7
5	44.1 ± 1.7	63.1 ± 1.7
6	48.1 ± 1.6	65.6 ± 1.6
7	50.6 ± 1.6	68.2 ± 1.6
8	53.3 ± 1.5	69.8 ± 1.6
9	53.8 ± 1.8	71.0 ± 1.8
10	57.2 ± 1.0	71.1 ± 2.2
11	58.4 ± 1.6	73.2 ± 1.9
12	59.7 ± 1.4	74.3 ± 1.9
13	62.3 ± 2.0	73.9 ± 1.9
14	64.6 ± 1.4	74.8 ± 2.0
15	64.6 ± 1.4	74.7 ± 2.0
16	64.4 ± 1.6	75.0 ± 2.0
17	65.4 ± 1.1	75.0 ± 1.9
18	66.4 ± 0.9	75.4 ± 1.9

Tabelle 3:

Einfluß von Olivenöl (100 mg/100 ml Medium) auf die Chlorpromazinkonzentration im Perfusat des isolierten Rattenhirns. Fraktionen wurden zu je 5 ml gesammelt. Chlorpromazinausgangskonzentration in beiden Versuchsreihen betrug 100 μM .

Nr. der Fraktion	Versuch 1	Versuch 2
	Chlorpromazinkonzentration in μM	Chlorpromazinkonzentration in μM
1	37.1	35.2
2	39.0	35.5
3	43.1	36.4
4	49.0	42.2
5	52.1	44.0
6	56.3	48.0
7	61.1	55.2
8	60.5	51.1
9	64.3	52.3
10	61.0	55.7
11	63.4	56.1
12	62.0	60.1
13	66.4	58.9
14	66.0	61.3
15	66.0	62.4
16	67.5	63.0
17	72.1	63.0
18	70.0	65.2

Tabelle 4: 2 Versuche mit Ölsäure

Einfluß von Ölsäure (100 mg %) auf die Chlorpromazinkonzentration in einzelnen Perfusatfraktionen.

CPZ-Ausgangskonzentration = 100 μM .

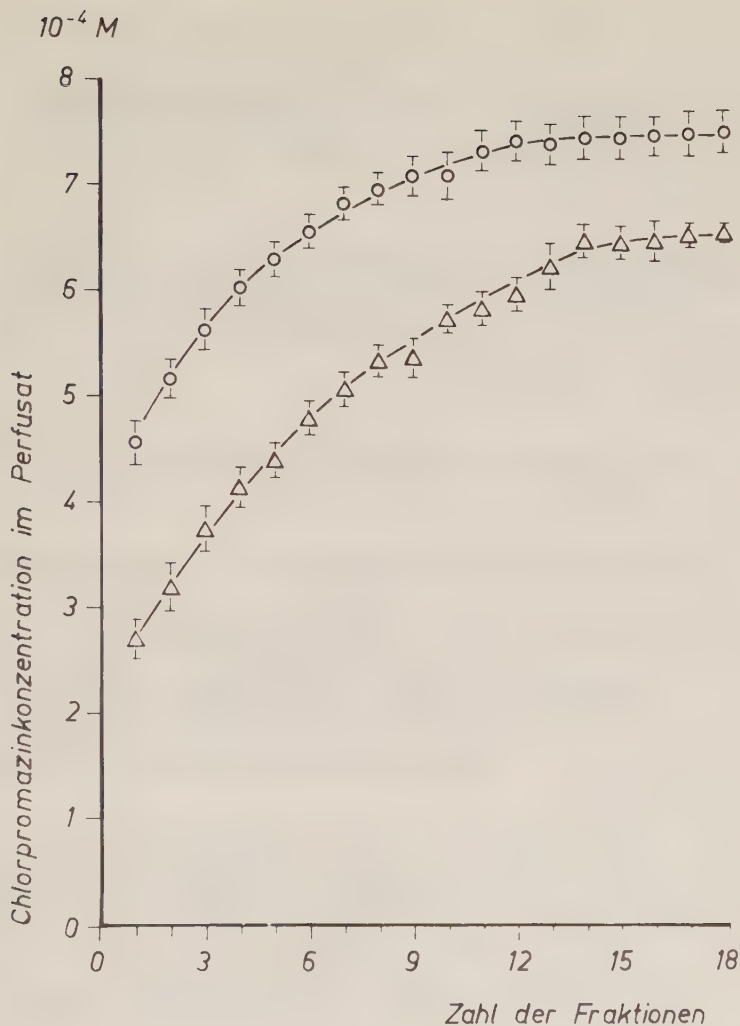


Abb. 2: Einfluß von Olivenöl auf die Chlorpromazinkonzentration im Perfusat des isolierten Rattenhirns.

Perfusion des isolierten Rattenhirns mit einem Medium, das in einer Versuchsreihe $100 \mu\text{M}$ Chlorpromazin, in der anderen $100 \mu\text{M}$ Chlorpromazin und $100 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ Olivenöl enthielt. Ordinate: Chlorpromazinkonzentration in 10^{-4} M . Abszisse: Anzahl der Fraktionen, 1 Fraktion = 5 ml . (Die angegebenen Kurven sind aus jeweils 8 Versuchen gewonnen.) Die Meßpunkte sind angegeben als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. ($n = 8$).

Δ - Versuchsreihe ohne Olivenöl, $\circ$ - Versuchsreihe mit Olivenöl.

zentration 10^{-4} M erscheint, also unter derselben Konzentration wie in unseren Versuchsreihen. Das EEG-Muster, das unter dieser Chlorpromazinkonzentration entstand, wird als Projektion subkortikaler Entladungen angesehen (Dempsey and Morison, 1941). Entladungen dieser Art spiegeln wahrscheinlich toxische Effekte im Gehirn wieder.

Die isolierten Gehirne der Chlorpromazin-Olivenöl Reihe zeigten keine gravierenden Unterschiede im EEG im Vergleich zur Chlorpromazinreihe. Allerdings schienen hier die charakteristischen Spitzenentladungen erst einige Zeit später und nicht so häufig aufzutreten.

3.3. Einfluß von Olivenöl auf die Temperaturerniedrigung bei Ratten durch Chlorpromazin.

Eine bekannte Nebenwirkung von Chlorpromazin ist die Hypothermie. Dieser Effekt ist bei Ratten besonders gut ausgeprägt und wir konnten ihn auch bei unseren Versuchen deutlich beobachten. Nach Chlorpromazininjektion (10 mg/kg) fiel die Temperatur um durchschnittlich $2 - 3^{\circ}\text{C}$ (Tabelle 5). Obwohl die Temperaturabnahme bis auf einen Versuch immer deutlich meßbar war, schwankten die Werte von Tier zu Tier so stark, daß wir auf die Berechnung der Standardabweichung verzichteten.

Bei der anderen Tiergruppe wurde versucht, die durch Chlorpromazin hervorgerufene Hypothermie durch p.o. Applikation des Olivenöls (5 ml) zu beeinflussen. Bei diesen Versuchen lag die Temperaturabnahme durchschnittlich zwischen $2.5 - 3.5^{\circ}\text{C}$.

Aber auch hier schwankten die Werte sehr stark (zwischen 0.2 und 3.8°C), Tabelle 6.

Im allgemeinen zeigte sich zwar bei mit Öl behandelten Tieren ein kleinerer Temperaturabfall als bei Kontrollratten (Abb. 4), doch ließ sich dieser Befund wegen der sehr starken Streuung der Werte nicht sichern. Eine Aussage darüber, ob Olivenöl einen Einfluß auf die durch Chlorpromazin induzierte Temperatursenkung hat, ist also nicht möglich.

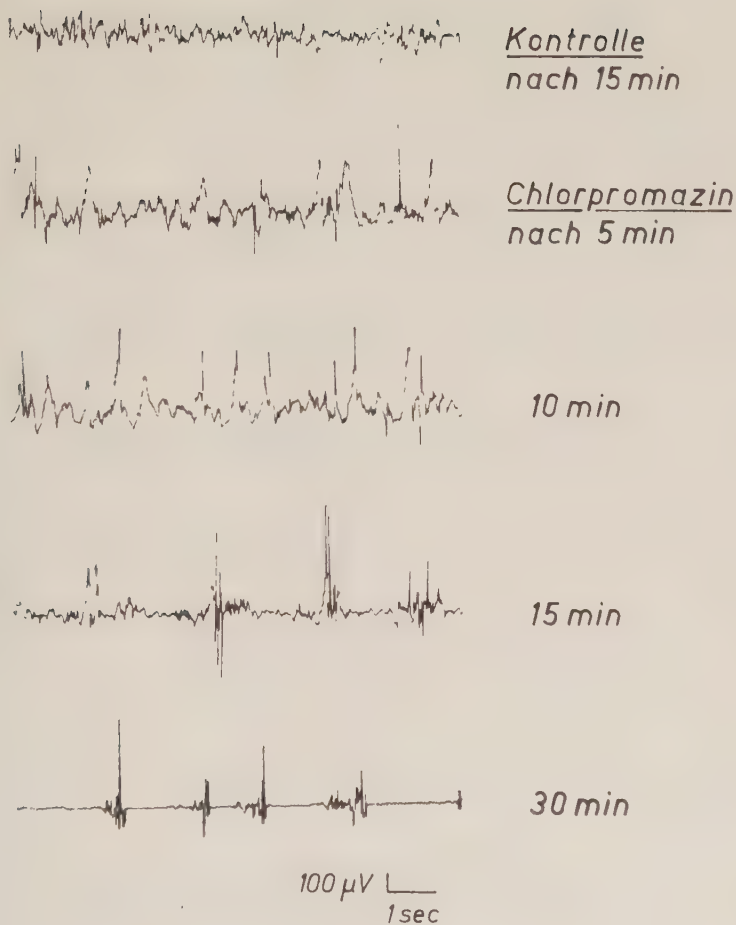


Abb. 3: Einfluß von CPZ auf das EEG des isoliert perfundierten Rattenhirns.

Das EEG wurde bipolar von beiden Hemisphären über der Parietalregion abgeleitet. Die Abbildung zeigt jeweils eine der symmetrischen Kurven 5, 10, 15 und 30 min nach Perfusion mit 100 μM Chlorpromazin. Zum Vergleich ist das EEG eines Kontrollversuches ohne Chlorpromazinzusatz im Medium 15 min nach Perfusionsbeginn wiedergegeben.

Zeit nach CPZ-Injektion in Stunden	Temperatur in °C				
	Versuch 1 T ΔT	Versuch 2 T ΔT	Versuch 3 T ΔT	Versuch 4 T ΔT	Versuch 5 T ΔT
CPZ-Injektion	$T_A = 38.0$	$T_A = 38.0$	$T_A = 37.6$	$T_A = 37.8$	$T_A = 39.0$
0.5	36.3 -1.7	37.5 -0.5	38.0 +0.4	37.8 +0	38.2 -0.8
1.0	35.2 -2.8	37.1 -0.9	37.9 +0.3	37.0 -0.8	38.0 -1.0
1.5	34.7 -3.3	37.1 -0.9	37.8 +0.2	36.2 -1.6	37.0 -2.0
2.0	34.5 -3.5	37.0 -1.0	37.1 -0.5	35.5 -2.3	36.0 -3.0
2.5	34.3 -3.7	36.5 -1.5	37.2 -0.4	35.5 -2.3	36.1 -2.9
3.0	34.9 -3.1	36.7 -1.3	37.1 -0.5	36.0 -1.8	36.1 -2.9
3.5	35.2 -2.8	36.5 -1.5	37.1 -0.5	36.5 -1.3	36.2 -2.8
4.0	35.8 -2.2	36.2 -1.8	37.3 -0.3	37.0 -0.8	37.0 -2.0
4.5	36.2 -1.8	36.2 -1.8	37.0 -0.6	37.4 -0.4	37.4 -1.6
5.0	36.5 -1.5	36.5 -1.5	37.5 -0.1	37.9 -0.1	37.9 -1.1
5.5	37.0 -1.0	36.8 -1.2	37.3 -0.3	38.0 +0.2	38.2 -0.8
6.0	37.1 -0.9	37.0 -1.0	37.0 -0.6	38.0 +0.2	38.5 -0.5

Tabelle 5: Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur in °C bei Ratten nach i. p. Injektion von 10 mg/kg Chlorpromazin (Kontrollversuche). 30 min vor der Injektion wurde bei jedem Tier die Rektaltemperatur gemessen (T_A). In Abständen von 30 min wurde die Temperaturmessung über die Zeit von 6 Stunden wiederholt (T). ΔT ist die Differenz von $T_A - T$.

Fortsetzung von Tabelle 5 auf Seite 17.

Temperatur in °C

Zeit nach
CPZ-In-
jektion
in Std.

	Versuch 6		Versuch 7		Versuch 8		Versuch 9		Versuch 10		Versuch 11	
	T	ΔT	T	ΔT	T	ΔT	T	ΔT	T	ΔT	T	ΔT
CPZ-In- jektion	$T_A = 38.2$		$T_A = 38.0$		$T_A = 38.9$		$T_A = 38.9$		$T_A = 39.0$		$T_A = 39.3$	
0.5	36.8	-1.4	37.5	-0.5	38.0	-0.9	38.0	-0.9	38.0	-1.0	37.9	-1.4
1.0	37.0	-1.2	37.0	-1.0	37.3	-1.6	37.2	-1.7	38.1	-0.9	37.8	-1.5
1.5	35.2	-3.0	36.5	-1.5	36.9	-2.0	37.0	-1.9	37.5	-1.5	37.0	-2.3
2.0	34.3	-3.9	36.0	-2.0	36.2	-2.7	36.5	-2.4	36.9	-2.1	36.8	-2.5
2.5	34.0	-4.2	35.8	-2.2	36.0	-2.9	36.2	-2.7	37.0	-2.0	36.0	-3.3
3.0	33.5	-4.7	36.0	-2.0	36.2	-2.7	36.5	-2.4	36.1	-2.9	37.0	-2.3
3.5	33.5	-4.7	36.2	-1.8	36.5	-2.4	36.5	-2.4	36.3	-2.7	36.9	-2.4
4.0	33.2	-5.0	36.1	-1.9	36.9	-2.0	36.5	-2.4	36.5	-2.5	37.3	-2.0
4.5	34.0	-4.2	36.8	-1.2	37.5	-1.4	37.2	-1.7	37.4	-1.6	38.0	-1.3
5.0	34.0	-4.2	37.2	-0.8	38.0	-0.9	37.4	-1.5	38.2	-0.8	37.9	-1.4
5.5	34.2	-4.0	37.5	-0.5	38.3	-0.6	37.8	-1.1	38.3	-0.7	38.0	-1.3
6.0	34.5	-3.7	37.9	-0.1	38.5	-0.4	38.1	-0.8	38.5	-0.5	38.5	-0.8

Temperatur in °C

Zeit nach CPZ-Injektion in Stunden	Versuch 1		Versuch 2		Versuch 3		Versuch 4		Versuch 5	
	T	ΔT	T	ΔT	T	ΔT	T	ΔT	T	ΔT
CPZ-Injektion	$T_A = 38.0$		$T_A = 38.5$		$T_A = 38.5$		$T_A = 38.8$		$T_A = 38.3$	
0.5	37.8	-0.2	36.9	-1.6	37.0	-1.5	37.8	-1.0	36.6	-1.7
1.0	37.0	-1.0	36.5	-2.0	36.5	-2.0	37.0	-1.8	36.9	-1.4
1.5	37.0	-1.0	36.0	-2.5	36.4	-2.1	36.5	-2.3	36.9	-1.4
2.0	36.9	-1.1	36.0	-2.5	36.2	-2.3	35.8	-3.0	37.0	-1.3
2.5	36.9	-1.1	36.0	-2.5	36.5	-2.0	36.0	-2.8	36.0	-2.3
3.0	36.9	-1.1	36.3	-2.2	37.0	-1.5	35.5	-3.2	36.8	-1.5
3.5	37.3	-0.7	36.3	-2.2	36.8	-1.7	35.1	-3.7	36.6	-1.7
4.0	37.5	-0.5	36.8	-1.7	37.0	-1.5	35.0	-3.8	36.6	-1.7
4.5	37.6	-0.4	37.0	-1.5	37.2	-1.3	35.7	-3.1	36.5	-1.8
5.0	37.5	-0.5	37.3	-1.2	37.5	-1.0	36.2	-2.6	37.0	-1.3
5.5	37.5	-0.5	37.5	-1.0	37.7	-0.8	37.0	-1.8	37.5	-0.8
6.0	38.0	+0	37.7	-0.8	38.0	-0.5	37.5	-1.3	37.7	-0.6

Tabelle 6: Einfluß von Olivenöl auf den zeitlichen Verlauf der Rektaltemperatur in °C bei Ratten nach i.p. Injektion von 10 mg/kg Chlorpromazin. 1 Stunde vor der Injektion wurden den Tieren 5 ml Olivenöl p.o. appliziert. 30 min vor der Injektion wurde bei jedem Tier die Rektaltemperatur gemessen (T_A). In Abständen von 30 min wurde die Temperaturmessung über die Zeit von 6 Stunden wiederholt (T). ΔT ist die Differenz von $T_A - T$.

Fortsetzung von Tabelle 6 auf Seite 19.

Zeit nach CPZ-In- jektion in Std.	Temperatur in °C									
	Versuch 6	Versuch 7	Versuch 8	Versuch 9	Versuch 10	Versuch 11				
	T	ΔT	T	ΔT	T	ΔT	T	ΔT	T	ΔT
CPZ- Infektion	$T_A = 39.0$		$T_A = 39.0$		$T_A = 39.0$		$T_A = 38.5$		$T_A = 38.5$	
0.5	37.6	-1.4	37.8	-1.2	37.7	-1.3	37.3	-1.2	37.8	-0.7
1.0	37.2	-1.8	37.5	-1.5	37.5	-1.5	37.8	-0.7	37.8	-0.7
1.5	36.8	-2.2	37.0	-2.0	37.2	-1.8	37.5	-1.0	37.7	-0.8
2.0	37.1	-1.9	37.0	-2.0	36.8	-2.2	36.9	-1.6	37.4	-1.1
2.5	36.3	-2.7	37.0	-2.0	36.4	-2.6	36.7	-1.8	37.0	-1.5
3.0	37.0	-2.0	36.3	-2.7	36.3	-2.7	36.7	-1.8	37.0	1.5
3.5	37.0	-2.0	36.4	-2.6	36.5	-2.5	36.4	-2.1	37.0	-1.5
4.0	36.9	-2.1	36.6	-2.4	36.5	-2.5	36.2	-2.3	37.0	-1.5
4.5	37.2	-1.8	36.7	-2.3	36.5	-2.5	36.7	-1.8	37.0	-1.5
5.0	36.9	-2.1	36.9	-2.3	37.0	-2.0	36.7	-1.8	37.2	-1.3
5.5	37.5	-1.5	37.0	-2.0	37.2	-1.8	37.0	-1.5	37.4	-1.1
6.0	38.1	-0.9	37.7	-1.3	37.5	-1.5	37.6	-0.9	37.8	-0.7

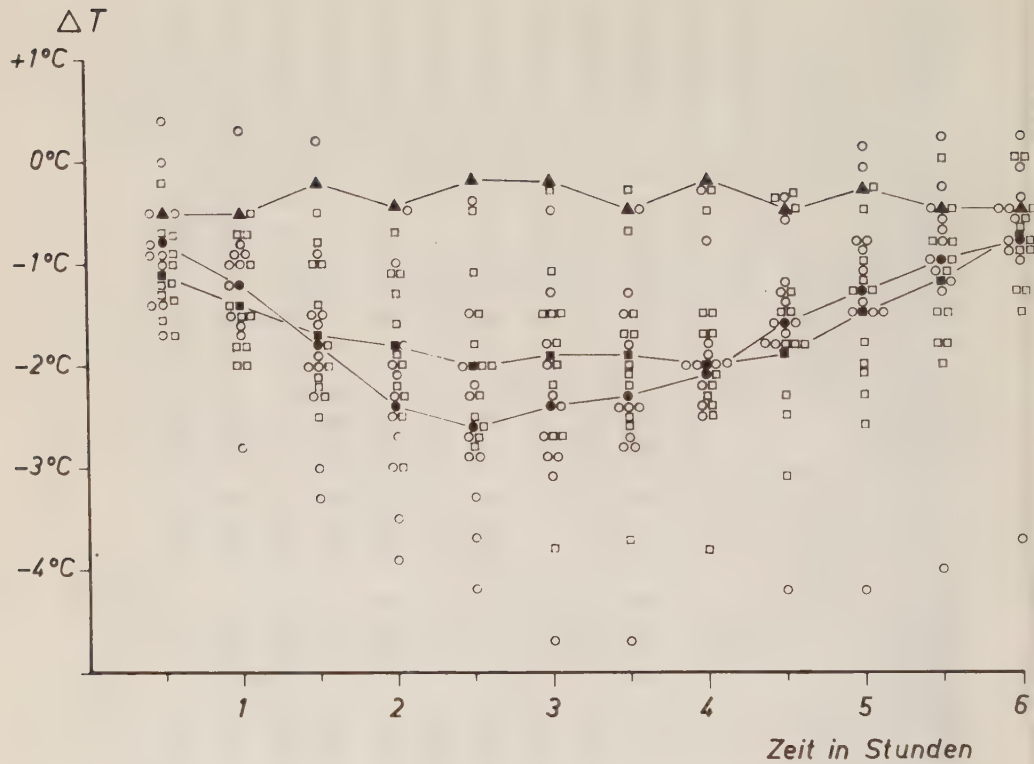


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Rektaltemperatur bei Ratten

Versuchsreihe 1: Es wurden 5 mg/kg Chlorpromazin i.p. 30 min nach der ersten Temperaturmessung appliziert; $n = 11$ (o = Einzelwert, ● = Mittelwert).

Versuchsreihe 2: Es wurden 5 mg/kg Chlorpromazin i.p. 30 min nach der ersten Temperaturmessung und 5 ml Olivenöl p.o. 1 Stunde vor der Chlorpromazininjektion appliziert; $n = 11$ (□ = Einzelwert, ■ = Mittelwert).

Kontrollreihe: (▲) Es wurden 5 ml physiologische Kochsalzlösung i.p. 30 min nach der ersten Temperaturmessung appliziert.

30 min vor der Chlorpromazininjektion wurde bei jedem Tier die Rektaltemperatur gemessen. Angegeben ist die Temperaturdifferenz ΔT zu diesem Ausgangswert.

4. Diskussion

In Versuchen an isoliert perfundierten Rattenhirnen konnte gezeigt werden, daß durch hohe Fettspiegel im künstlichen Blut die Chlorpromazinaufnahme durch das Rattenhirn beeinflußt werden kann.

Die Chlorpromazinkonzentration im Perfusat, d.h. in den einzelnen Mediumfraktionen, die das Gehirn passierten, lag bei Versuchen mit Olivenöl höher als bei der Kontrollreihe. Die höhere Chlorpromazinkonzentration im Perfusat haben wir als eine erniedrigte Chlorpromazinaufnahme durch das Rattenhirn interpretiert. Auch EEG-Veränderungen in manchen Versuchen hätten darauf hindeuten können. Spitzenentladungen, die für toxische Chlorpromazinkonzentrationen charakteristisch sind, schienen bei einigen Versuchen mit Olivenöl später und nicht so häufig wie in Kontrollversuchen aufzutreten.

Die von uns beobachtete Zunahme der Chlorpromazinkonzentration im Perfusionsmedium wurde darauf zurückgeführt, daß Chlorpromazin als eine extrem lipophile Substanz von den im Perfusionsmedium verteilten Fetttropfchen aufgenommen wurde. Die komplementäre Erniedrigung der Pharmakonzentration im Gehirn hätte allerdings auch durch andere Effekte der Fettemulsion beeinflußt werden können. An dieser Stelle mußte die Wirkung des Fettes auf die kapillare Strömung diskutiert werden. Nach Untersuchungen von Kroeger et al. (1970) ist 10 min nach Lipofundininfusion (1 ml Lipofundin/min, 0.5 g Fett/kg KG) die kapillare Strömungsgeschwindigkeit über mehrere Stunden im Pankreas des Kaninchens um 20 % und im Mesenterium um 30 % verringert. Falls eine derartige Verringerung der Kapillardurchblutung auch für das ZNS der Ratte zutrifft, dürfte schon dadurch eine Veränderung der Chlorpromazinaufnahme ins Gehirn zustande kommen.

Bei Versuchen an isoliert perfundierten Rattenhirnen wird der Durchfluß des künstlichen Blutes durch das Gehirn fortlaufend gemessen. Der Zusatz von Olivenöl zum Perfusionsmedium führte jedoch zu keiner Veränderung dieses Parameters. Demnach konnte angenommen werden, daß Olivenöl die ka-

pillare Strömung nicht verlangsamte. Die Ansicht, daß Fett im künstlichen Blut ein zusätzliches Depot für Chlorpromazin darstellt und dadurch zu einem Absinken des frei verfügbaren Arzneimittelanteils führt, wurde von Krieglstein et al. (1974) bestätigt. Auch diese Autoren konnten zeigen, daß nach Zusatz von Lipofundin zum Kaninchenblut das freie Chlorpromazin der wäßrigen Phase auf weniger als die Hälfte verringert wurde.

Die durchgeführten Versuche an isoliert perfundierten Rattenhirnen zeigten einen deutlichen Effekt von Fett auf die Chlorpromazinverteilung im künstlichen Blut und damit auf die Verfügbarkeit des Pharmakons im Gehirn. Es schien daher interessant, ob sich Fetteffekte auf die Chlorpromazinwirkung in Ganztierversuchen bestätigen ließen.

Eine bekannte zentrale Wirkung von Chlorpromazin ist die Hypothermie (Kollias and Bullard, 1964). Schnell und Miya (1970) konnten die durch Chlorpromazin hervorgerufene Temperatursenkung bei Ratten mit Acetazolamid signifikant beeinflussen. Die Annahme, daß eine durch Olivenöl verursachte Erniedrigung des freien Chlorpromazinspiegels sich auch bei der chlorpromazininduzierten Hypothermie manifestieren würde, lag nahe.

Bei Versuchen in vivo wurde die Wirkung von peroralen Olivenölgaben auf die durch Chlorpromazin hervorgerufene Temperaturerniedrigung untersucht. Hierbei konnten keine eindeutigen Befunde erhoben werden. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe waren durch eine sehr große Streuung belastet. Allenfalls wäre eine Tendenz zu weniger ausgeprägter Hypothermie bei mit Olivenöl vorbehandelten Ratten festzustellen. Bei der gegebenen Versuchsanordnung nicht kontrollierbare Olivenölresorption, gelegentliches Erbrechen und Durchfall der Versuchstiere nach Fettapplikation konnten dazu geführt haben, daß eine Wirkung des Olivenöls auf die Temperaturerniedrigung - falls vorhanden - sich nur ungenügend manifestieren konnte.

Mit einer ähnlichen Fragestellung befaßte sich die bereits zitierte Arbeit von Krieglstein et al. (1974). Es konnte an Kaninchen die Bedeutung eines

erhöhten Fettgehaltes im Blut für die Chlorpromazintoxizität nachgewiesen werden. Unter Fettinfusion (Lipofundin^R) überlebten Tiere eine ansonsten letale Chlorpromazindosis. Die Autoren schlossen aus ihren Versuchsergebnissen, daß Lipofundin im Blut einen zusätzlichen Speicher für Chlorpromazin darstellt, dessen freien Anteil reduziert und dadurch die toxischen Wirkungen des Pharmakons abschwächt.

Die durchgeführten Versuche weisen auf die Bedeutung von Fetten neben Eiweiß und Erythrocyten für die Verteilung eines Pharmakons hin. In den Versuchen an isoliert perfundierten Rattenhirnen wurde mit einer durchaus physiologischen Fettkonzentration von 100 mg % gearbeitet. Schon diese Fettkonzentration führte zu signifikanten Veränderungen.

Der Fettplasmaspiegel beim Menschen ist sehr variabel und bewegt sich in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme zwischen den Extremwerten von 200 bis 2000 mg %. Es erscheint durchaus wahrscheinlich, daß unterschiedliche Plasmafettspiegel die biologische Verfügbarkeit der Pharmaka im Organismus beeinflussen können.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde an isoliert perfundierten Rattenhirnen der Einfluß von einer Olivenölemulsion auf die Chlorpromazinkonzentration im künstlichen Blut und die Pharmakonaufnahme in das Gehirn untersucht. Es zeigte sich, daß die Chlorpromazinkonzentration in den einzelnen Fraktionen des Perfusionsmediums unter Zusatz von Olivenöl erheblich höher lagen, als in den entsprechenden Kontrollversuchen. Daraus wurde auf eine erniedrigte Pharmakonaufnahme ins Gehirn geschlossen. Die EEG-Veränderungen scheinen ebenfalls darauf hinzuweisen.

Die Versuche in vivo befaßten sich mit der chlorpromazininduzierten Temperaturerniedrigung bei Ratten. Es wurde versucht, diesen Chlorpromazineffekt durch eine Lipämie zu beeinflussen. Der Einfluß des Fettes auf die durch Chlorpromazin hervorgerufene Hypothermie war jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse lassen die Aussage zu, daß Fette neben anderen Blutbestandteilen einen zusätzlichen Speicher für stark lipophile Pharmaka im Blut darstellen und die biologische Verfügbarkeit der Pharmaka im Organismus deutlich beeinflussen können.

Diese Arbeit wurde mit finanzieller Unterstützung des Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit, Bonn, ausgeführt.

Literatur

- Andjus, R.K., Suhara, K., Sloviter, H.A.: An isolated perfused rat brain preparation, its spontaneous and stimulated activity. *J. appl. Physiol.* 22, 1033 (1967).
- Brodie, B.B., Hogben, C.A.M.: Some physico-chemical factors in drug action. *J. Pharmacol.* 9, 345 (1957).
- Brodie, B.B. in: (T.B. Binns, Ed.) Absorption and distribution of drugs. Edinburgh; Livingstone (1964).
- Brodie, B.B.: Displacement of one drug by another from carrier or receptor sites. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58, 946 (1965).
- Dempsey, M.J.R., Morison, R.S.: Some afferent diencephalic pathways related to cortical potentials in the cat. *Am. J. Physiol.* 131, 718 (1941).
- Fleck, W., Krieglstein, J., Urban, W.: Zwei Apparaturen zur Perfusion des isolierten Rattenhirns. *Arzneimittel-Forsch.* 22, 1225 (1972).
- Franz, J.W., Jähnchen, E., Krieglstein, J.: Der Einfluß verschiedener Pharmaka auf das Bindungsvermögen einer Albuminlösung für Promazin und Chlorpromazin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 264, 462 (1969).
- Geigy, J.R., A.G.: Wissenschaftliche Tabellen. Pharmazeutische Abteilung, Documenta Geigy. 7. Aufl., Basel 1968.
- Hahn, J., Krieglstein, G., Krieglstein, J., Tschentscher, K.: Distribution of chlorpromazine in a simplified blood influenced by various drugs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 278, 35 (1973).

- Hansch, C., Maloney, P.P., Fujita, T.: Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients. *Nature (Lond.)* 194, 178 (1962).
- Jähnchen, E., Krieglstein, J.: Die Aufnahme von Promazin, Chlorpromazin und deren Desmethylmetaboliten in das isoliert perfundierte Rattenhirn. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 268, 300 (1971).
- Jähnchen, E., Krieglstein, J., Kunkel, F., Samuelis, W.J., Wollert, U.: Die Bedeutung der Bindung von Pharmaka an Albumin und Erythrocyten eines Perfusionsmediums der isolierten Rattenleber. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 269, 67 (1971).
- Kollias, J., Bullard, R.W.: The influence of chlorpromazine on physical and chemical mechanisms of temperature regulation in the rat. *J. Pharmacol. exptl. Therap.* 145, 373 (1964).
- Krebs, K.H., Henseleit, K.: Untersuchungen über die Harnstoffbindung im Tierkörper. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 210, 33 (1932).
- Krieglstein, J.: Die Bedeutung von Lipophilie von Arzneimitteln für deren Verteilung im Organismus. *Dtsch. med. Wschr.* 98, 1509 (1973).
- Krieglstein, J., Kuschinsky, G.: Quantitative Bestimmungen der Eiweißbindungen von Pharmaka durch Gelfiltration. *Arzneimittel-Forsch.* 18, 287 (1968).
- Krieglstein, J., Kuschinsky, G.: Über die Wechselwirkung von Phenothiazinderivaten mit Rinderserumalbumin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path.* 262, 1 (1969).
- Krieglstein, J., Meffert, A., Niemeyer, D.H.: Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood. *Experientia* 30, 924 (1974).

- Krieglstein, J. , Stock, R. and Rieger, H.: Influence of therapeutic and toxic doses of neuroleptics and antidepressants on energy metabolism of the isolated perfused rat brain. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 279, 243 (1973).
- Kroeger, A. , Heisig, N. , Harders, H.: Rheologische Aspekte der Blutströmung in Kapillaren bei Lipämie. Klin. Wschr. 48, 723 (1970).
- Scheler, W.: Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie, 1. Auflage. Fischer, Jena 1969.
- Schnell, R.C. , Miya, T.S.: Influence of carbonic anhydrase inhibition on hypothermic response and brain distribution of chlorpromazine. Toxicol. Appl. Pharmacol. 17, 239 (1970).

Lebenslauf

Ich wurde am 1.6.1948 als zweiter Sohn des Ärzteehepaares Siegmund und Isabella Bielicki in Warschau geboren. Nach dem Besuch der Volksschule trat ich in das Allgemeinbildende Gymnasium in Warschau ein. Die Reifeprüfung bestand ich im Sommer 1966.

Nach erfolgreich abgelegter Aufnahmeprüfung wurde ich zum Wintersemester 1966/67 zum Medizinstudium an der Medizinischen Akademie in Warschau zugelassen. Im November 1968 siedelte ich mit der ganzen Familie in die Bundesrepublik über. Im Wintersemester 1969 konnte ich mein Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz fortsetzen.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Sommer 1970 in Mainz ab. Die ärztliche Prüfung bestand ich ebenfalls in Mainz am 4.12.1973.

Seit 10.10.1969 bin ich verheiratet. Meine Frau Ludmilla geb. Jarymowicz ist Lebensmittelchemikerin.

